

# Plataformas genómicas en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama

ALICIA DE LUNA AGUILAR, JAVIER DAVID BENÍTEZ FUENTES

*Unidad de Mama. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

## RESUMEN

La terapia endocrina adyuvante del cáncer de mama luminal es la estrategia principal para la prevención de recurrencia de la enfermedad en este subtipo de cáncer de mama, particularmente las recaídas tardías de la enfermedad.

Si bien, menos de un tercio de las mujeres con cáncer de mama recién diagnosticado son premenopáusicas, la elección del tratamiento adyuvante va a estar íntimamente relacionada con esta característica de la paciente.

En general, el uso de *plataformas genómicas* en pacientes *premenopáusicas* tendrá una mayor relevancia en aquellos tumores localizados que no se acompañen de otras características clínicas de mal pronóstico que confieran un alto riesgo de recaída, especialmente en aquellos tumores *sin afectación ganglionar* al diagnóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Terapia endocrina adyuvante. Cáncer de mama luminal. Mujeres premenopáusicas.

## TRATAMIENTO ADYUVANTE EN PACIENTES PREMENOPÁUSICAS

Se disponen de diferentes terapias para el tratamiento endocrino adyuvante en tumores luminales; en pacientes premenopáusicas se podrá utilizar tamoxifeno, la combinación de tamoxifeno con estrategias dirigidas a la supresión ovárica o bien la combinación de una de estas últimas con Inhibidores de la aromatasas. En cada caso tanto la terapia como la duración de la misma deberá ser seleccionada en cada paciente teniendo en cuenta

## ABSTRACT

*Adjuvant endocrine therapy for luminal breast cancer is the main strategy for prevention of disease recurrence in this subtype of breast cancer, particularly in prevention of late disease relapses.*

*Although less than a third of women with newly diagnosed breast cancer are premenopausal, the choice of adjuvant treatment will be closely related to this characteristic of the patient.*

*In general, the use of genomic assays in premenopausal patients will be standard in localized tumors with no other clinical characteristics of poor prognosis that confer a high risk of relapse, especially in those tumors without lymph node involvement at diagnosis.*

**KEYWORDS:** *Adjuvant endocrine therapy. Luminal breast cancer. Premenopausal women.*

las características clinicopatológicas del tumor y el riesgo de recaída individual (1-6).

Dentro de las opciones de tratamiento endocrino adyuvante aceptadas en pacientes de alto riesgo de recaída se incluyen: el uso de estrategias de supresión ovárica, la terapia adyuvante extendida y la terapia secuencial de tamoxifeno seguido de Inhibidores de la aromatasas (7,9,13).

El tamoxifeno es la terapia adyuvante más firmemente establecida, su administración reduce las probabilidades anuales de recurrencia en un 39 % y las probabilidades anuales de muerte en un 31 %, independientemente del

uso de quimioterapia, la edad de la paciente, el estado menopáusico o el estado de los ganglios linfáticos axilares.

La eficacia de la supresión ovárica en esas pacientes ha sido evaluada en los estudios SOFT y TEXT (10,11). En el ensayo SOFT, 3066 mujeres premenopáusicas fueron aleatorizadas a recibir tamoxifeno solo, tamoxifeno más supresión ovárica o exemestano más supresión ovárica durante 5 años. Después de una mediana de seguimiento de 8 años, la tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 8 años fue del 83,2 % entre las pacientes asignadas a recibir tamoxifeno más supresión ovárica y del 78,9 % entre las asignadas a recibir tamoxifeno solo (HR para recidiva, un segundo cáncer invasivo, o muerte, 0,76; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,62 a 0,93;  $p = 0,009$ ). Entre las pacientes que fueron asignadas para recibir exemestano más supresión ovárica, la tasa de SLE fue del 85,9 %, una diferencia de 7,0 puntos porcentuales con respecto al tamoxifeno solo (índice de riesgo, 0,65; IC del 95 %, 0,53 a 0,81). En un análisis de subgrupos, las mujeres con alto riesgo de recurrencia, que recibieron quimioterapia previa, tuvieron mejores resultados con la supresión ovárica. En los subgrupos de mujeres sin quimioterapia en cambio, no se observó ningún beneficio significativo de la supresión ovárica.

En el estudio TEXT más de 2600 mujeres premenopáusicas fueron randomizadas a recibir tamoxifeno más supresión ovárica o exemestano más supresión ovárica después de la cirugía.

Teniendo en cuenta estos resultados, se deberá considerar su utilización en pacientes con características clinicopatológicas de alto riesgo, especialmente en aquellas pacientes jóvenes, con una edad menor de 35 años. Sin embargo, dado el perfil de toxicidad de estos tratamientos, el beneficio de su uso deberá ser bien balanceado con la toxicidad, además en ocasiones la terapia se deberá ajustar a lo largo del tiempo en aquellas pacientes que no toleren esta estrategia.

La terapia endocrina extendida ha sido evaluada en los estudios ATLAS y aTTOM, estableciéndose su beneficio en aquellas pacientes de alto riesgo de recaída. El estudio ATLAS incluyó 6846 pacientes tanto premenopáusicas como posmenopáusicas. La reducción absoluta del riesgo de recaída fue del 3,7 % entre los 5 y 14 años del diagnóstico (21,4 % *versus* 25,1 %). La administración de tamoxifeno por 10 años se acompañó además de un beneficio en supervivencia global, reduciendo la mortalidad en aquellas pacientes que recibieron tamoxifeno por 10 años. Estos resultados se confirmaron posteriormente en el estudio aTTOM.

La terapia secuencial de tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa se deberá plantear en aquellas pacientes que durante la terapia endocrina adyuvante desarrollan una menopausia. Dada la alta prevalencia de pacientes que se encuentran con amenorrea persistente pero que mantienen un perfil hormonal compatible con preme-

nopausia, esta decisión deberá ser tomada tras la comprobación analítica del estatus hormonal. Una adecuada monitorización hormonal posterior deberá ser también realizada tras el cambio de tratamiento para detectar aquellas pacientes que recuperen la función ovárica (12).

Por otro lado, en las últimas décadas se han seleccionado y establecido diferentes factores clinicopatológicos de alto riesgo, en presencia de los cuales un tratamiento exclusivo con terapia endocrina adyuvante pueda ser insuficiente, lo que ha determinado el uso de quimioterapia adyuvante en estas pacientes de forma añadida a la terapia endocrina estándar. Dentro de estos factores de mal pronóstico encontramos principalmente la presencia de afectación ganglionar, la baja expresión de receptores hormonales, la alta actividad de Ki-67, alto grado histológico así como la amplia extensión local del tumor en el momento del diagnóstico. El uso de estos esquemas de quimioterapia adyuvante ha sido incluso más extendido en pacientes premenopáusicas dado el mayor riesgo intrínseco de estas pacientes.

En los últimos años el desarrollo de plataformas genómicas ha permitido una mejor estimación del riesgo de recaída de la enfermedad, teniendo en cuenta tanto los factores clinicopatológicos clásicos como factores de la biología molecular individual del tumor. Esto a su vez ha permitido una mejor categorización del riesgo individual en cada paciente así como una mejora en la toma de decisiones, con la abstención del uso de quimioterapia en aquellas pacientes en las que el riesgo de recaída no es lo suficientemente alto como para justificar la toxicidad secundaria de un tratamiento citotóxico (14-18).

#### PLATAFORMAS GENÓMICAS EN PACIENTES PREMENOPÁUSICAS

En la actualidad se disponen de diferentes plataformas genómicas, las cuales han sido validadas en general, mediante la realización de un estudio retrospectivo inicial y estudios prospectivos posteriormente.

El desarrollo de estos estudios prospectivos en los últimos años se ha llevado a cabo determinando en primer lugar el diseño del estudio y la plataforma genómica utilizada y en segundo lugar la población diana del mismo (19-21).

De esta manera se dispone de resultados de estudios realizados en poblaciones de riesgo diferente, determinado principalmente por la presencia o no de afectación ganglionar. Por otro lado, se dispone de resultados de estudios realizados en poblaciones de riesgo múltiple sin tener en cuenta la afectación ganglionar, de los que se deberán extraer los resultados en cada población específica. No se disponen en la actualidad de estudios realizados de forma exclusiva en pacientes premenopáusicas, por lo que los resultados se deberán extraer del análisis de subgrupos de estudios que incluyen pacientes tanto premenopáusicas como posmenopáusicas (22,23,26).

Oncotype DX es una plataforma genómica disponible en la actualidad que incluye 16 genes asociados a tumores y 5 genes de referencia, con el resultado expresado como una puntuación de recurrencia calculada o *recurrence score* (RS). En su desarrollo inicial se realizó una selección de los genes y desarrollo del algoritmo RS, extrayendo ARN de la pieza tumoral y realizando una reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real. Con estos datos se establecieron tres grupos principales de riesgo determinados por el intervalo de RS; actualmente se establece alto riesgo genómico (RS 26-100), riesgo genómico intermedio (RS 11-25) y bajo riesgo genómico (RS < 11) (25).

En 2018, el estudio TAILORx mostró que la terapia endocrina no era inferior a la terapia combinada con terapia endocrina y quimioterapia (por lo tanto, la quimioterapia adyuvante no es beneficiosa) entre la mayoría de las mujeres con cáncer de mama luminal HER2 negativo sin afectación ganglionar en el grupo de riesgo intermedio (RS de 11 a 25). Este estudio incluyó un total de 10.273 pacientes. Los pacientes del grupo de bajo riesgo recibieron terapia endocrina sola (grupo A), los pacientes de riesgo intermedio fueron asignados aleatoriamente a terapia endocrina sola (grupo B) frente a la terapia combinada (grupo C) y los pacientes de alto riesgo recibieron terapia combinada (brazo D). De estos pacientes, 6711 (69 %) tenían un RS de rango medio de 11 a 25 y fueron asignados al azar al brazo B o C. El ensayo se diseñó para mostrar la no inferioridad de la terapia endocrina para la supervivencia libre de enfermedad invasiva (definida como ausencia de recidiva de la enfermedad invasiva, segundo cáncer primario o muerte) en estos pacientes. Los pacientes presentaban un tamaño medio del tumor de 1,5 cm en el grupo de riesgo bajo e intermedio y de 1,7 cm en el grupo de alto riesgo. El grado histológico del tumor fue en su mayoría intermedio (57 %) y bajo (29 %) en los grupos genómicos de riesgo bajo e intermedio; en cambio, en el grupo genómico de alto riesgo, predominó el grado alto (50 %) sobre el grado bajo (7 %) e intermedio (43 %). La distribución de pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas fue igual en todos los grupos de riesgo, con una presencia de pacientes premenopáusicas en torno al 30 % de las pacientes.

Los resultados en el grupo de riesgo intermedio determinaron una supervivencia libre de enfermedad invasiva similar para ambos grupos de tratamiento, HR 1,08; intervalo de confianza del 95 %, 0,94 a 1,24;  $p = 0,26$ ). A los 9 años, los dos grupos de tratamiento tenían tasas similares en supervivencia libre de enfermedad invasiva (83,3 % en el grupo de terapia endocrina y 84,3 % en el grupo de terapia combinada), en ausencia de recurrencia de enfermedad a distancia (94,5 % y 95,0 %) y supervivencia global (SG) (93,9 % y 93,8 %) (25).

En el mismo estudio, el análisis exploratorio indicó que la quimioterapia sí se asoció con algún beneficio en

mujeres  $\leq 50$  años que tenían una RS de 16 a 25. Este beneficio puede explicarse, al menos en parte, por un efecto antiestrogénico asociado a la menopausia prematura inducida por quimioterapia, si bien en el estudio no se recopilaron datos específicos sobre la menopausia inducida por quimioterapia. Para el objetivo de supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 5 años en estas pacientes se observó el beneficio de la quimioterapia cuando el RS fue de 16 a 20 con una diferencia porcentual de 2,7 (del 92 % al 94,7 %) y de 5,8 (del 86,3 % al 92,1 %) cuando el RS fue de 21 a 25. Para la ausencia de recurrencia del cáncer de mama a distancia a los 5 años, también se observó un beneficio de la quimioterapia en estas pacientes más jóvenes; cuando el RS fue de 16 a 20, la diferencia porcentual fue de 0,8 (de 98,1 % a 98,9 %) y cuando el RS fue de 21 a 25, la diferencia porcentual fue de 3,2 (de 93,2 % a 96,4 %). No se observó sin embargo diferencia significativa en supervivencia global (25).

En el grupo genómico de alto riesgo ( $n = 1389$ ), el 43 % de los pacientes tenían un riesgo clínicamente bajo y el 57 % tenían un riesgo clínicamente alto. En este grupo de alto riesgo de TAILORx, la tasa estimada de ausencia de recurrencia del cáncer de mama a 5 y 9 años a distancia fue del 93,0 % (SE, 0,8 %) y 86,8 % (SE, 1,7 %), respectivamente. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad invasiva fueron 87,6 % (SE, 1,0 %) a los 5 años y 75,7 % (SE, 2,2 %) a los 9 años. Las tasas de supervivencia global fueron 95,9 % (SE, 0,6 %) a los 5 años y 89,3 % (SE, 1,4 %) (27,28).

En el subgrupo de pacientes menores de 50 años de alto riesgo genómico, los datos obtenidos en cuanto al beneficio de la quimioterapia añadida a la terapia endocrina estándar fueron los siguientes: tasa estimada de ausencia de recurrencia del cáncer de mama a 5 y 9 años a distancia fue del 91,1 % (SE, 1,6 %) y 88,7 % (SE, 2,1 %), respectivamente. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad invasiva fueron 86,4 % (SE, 1,9 %) a los 5 años y 80,3 % (SE, 2,9 %) a los 9 años. Las tasas de supervivencia global fueron 95,6 % (SE, 1,1 %) a los 5 años y 92,4 % (SE, 1,9 %).

El estudio RxPONDER (29,30), que presentó sus datos en San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2020, es el primer estudio realizado de forma exclusiva en pacientes con cáncer de mama luminal HER2 negativo estadio localizado con afectación ganglionar al diagnóstico. Se incluyeron 5.000 pacientes en las que se realizó la estratificación del riesgo genómico mediante la plataforma genómica Oncotype DX. Aquellas pacientes de riesgo bajo o intermedio (RS 0-25) fueron randomizadas a un tratamiento con terapia endocrina exclusiva *versus* un tratamiento combinado de quimioterapia y terapia endocrina. Posteriormente fueron estratificadas en función del intervalo de RS (RS 0-13 *versus* 14-25), el estatus menopáusico (pre- o posmenopáusica) y la estadificación axilar (ganglio centinela *versus* linfadenectomía axilar).

Respecto a las características basales de las pacientes cabría destacar una distribución similar entre las dos ramas de tratamiento. Respecto a la población global, destaca una mayor presencia de pacientes posmenopáusicas (66,8 % vs. 33,2 % de pacientes premenopáusicas), con un intervalo de RS entre 14-25 (57,2 % vs. 42,8 % de intervalo RS 0-13), con afectación ganglionar de un solo ganglio respecto a dos o tres (65,8 % vs. 25,3 % y 9,2 % respectivamente), con grado histológico bajo o intermedio (24,6 % y 64,1 % respectivamente) y con estadio clínico T1 (58,5 % versus 41,5 % para estadios cT2/cT3).

Además es importante destacar que la utilización de estrategias dirigidas a la supresión ovárica en la subpoblación de pacientes premenopáusicas en este estudio fue de un 16 % en la rama de terapia endocrina exclusiva y del 3 % en la rama de terapia combinada, lo cual será un factor a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados obtenidos respecto al beneficio de la quimioterapia en estas pacientes.

Los resultados obtenidos en supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años en la población general del estudio determinan una ausencia de beneficio en la utilización de quimioterapia en estas pacientes, diferencia absoluta de 1,4 % (92,4 % en terapia combinada versus 91 % en terapia endocrina), HR 0,81; 95 % CI 0,67-0,98,  $p = 0,026$ .

Sin embargo, si nos referimos únicamente a las pacientes premenopáusicas, el beneficio de la quimioterapia adyuvante añadida a la terapia endocrina estándar está claramente establecido en todos los subgrupos:

- Supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años: beneficio absoluto del 5,2 % (94,2 % en terapia combinada vs. 89 % en terapia endocrina exclusiva); HR 0,54, 95 % CI 0,38-0,76,  $p = 0,0004$ .
- Supervivencia libre de recaída a distancia: beneficio absoluto del 2,9 % (3,1 % en terapia combinada vs. 6 % en terapia endocrina exclusiva).
- Supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años en pacientes con RS de 0 a 13: beneficio absoluto del 3,9 % (96,5 % en terapia combinada vs. 92,6 % en terapia endocrina exclusiva); HR 0,46, 95 % CI 0,22-0,97,  $p = 0,004$ .
- Supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años en pacientes con RS de 14 a 25: beneficio absoluto del 6,2 % (92,8 % en terapia combinada vs. 86,6 % en terapia endocrina exclusiva); HR 0,57, 95 % CI 0,39-0,84,  $p = 0,005$ .
- Supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años en pacientes con afectación ganglionar de 1 solo ganglio axilar: beneficio absoluto del 5,2 % (94,4 % en terapia combinada vs. 89,2 % en terapia endocrina exclusiva); HR 0,50, 95 % CI 0,32-0,77,  $p = 0,002$ .
- Supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años en pacientes con afectación ganglionar de 2 o 3 ganglios axilares: beneficio absoluto del

5,1 % (93,8 % en terapia combinada vs. 88,7 % en terapia endocrina exclusiva); HR 0,58, 95 % CI 0,34-1,02,  $p = 0,0057$ .

- Supervivencia global a 5 años: beneficio absoluto del 1,3 % (98,6 % en terapia combinada vs. 97,3 % en terapia endocrina exclusiva); HR 0,47, 95 % CI 0,24-0,94,  $p = 0,032$ .

Con estos datos publicados recientemente se establece el claro beneficio de la quimioterapia adyuvante con pacientes premenopáusicas con afectación ganglionar, independientemente del intervalo de RS y de la extensión de la afectación ganglionar, lo que determina que el uso de plataformas genómicas en estas pacientes no presenta claro beneficio en la toma de decisiones terapéuticas.

MammaPrint es otra plataforma genómica utilizada en la actualidad que ha sido desarrollada y validada para predecir el potencial biológico de desarrollo de metástasis en un tumor primario de cáncer de mama. Se analizan 70 genes que se relacionan con las 7 vías funcionales involucradas en el proceso de diseminación y recurrencia de la enfermedad. MammaPrint ha sido validada en diferentes estudios donde se objetivó que el riesgo de recaída a 10 años era superior en aquellas pacientes con tumores considerados de alto riesgo genómico respecto a aquellas de bajo riesgo genómico (30 % vs. 10 %) (31-35).

Posteriormente, el estudio MINDACT se llevó a cabo entre 2007 y 2011 y su objetivo principal fue la integración del riesgo genómico y clínico para así establecer un protocolo terapéutico teniendo en cuenta estos dos factores. Así, en aquellas pacientes de alto riesgo, tanto clínico como genómico, la necesidad de un tratamiento con quimioterapia quedaría claramente establecida y, por otro lado, en las pacientes de bajo riesgo tanto clínico como genómico la omisión de un tratamiento con quimioterapia también quedaría establecida (36,37).

En aquellas pacientes con una valoración de riesgo discordante entre el riesgo clínico y genómico, se llevó a cabo una aleatorización a un tratamiento combinado frente a terapia endocrina exclusiva, para poder así comparar los resultados y poder establecer la relevancia de cada una de estas herramientas de valoración del riesgo.

Se incluyeron 6693 pacientes entre 2007 y 2011 con estadio clínico de enfermedad cT1-cT2 y cN0-cN1. Un total de 2187 pacientes en el estudio tuvieron resultados de riesgo discordantes; 1550 pacientes tuvieron alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico y 592 pacientes tuvieron bajo riesgo clínico y alto riesgo genómico. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de recaída a distancia (38,39).

Respecto a las características basales de las pacientes de riesgo discordante, se observó que en torno al 32 % de las pacientes presentaban una edad menor de 50 años y en ellas, el uso de estrategias de supresión ovárica fue del 21,3 % en la población total, siendo del 16,2 % en el grupo sin quimioterapia y del 26,4 % en el grupo de quimioterapia.



En el análisis inicial en 2016, con un seguimiento del 60 % de los pacientes durante 5 años o más, se demostró una no inferioridad del tratamiento con terapia endocrina exclusiva en aquellas pacientes de alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico, con un beneficio absoluto del 1,5 % en supervivencia libre de recaída a distancia a 5 años (94,4 % *versus* 95,9 %); IC 95 %, 92,5-96,2 (no superado el umbral de inferioridad de 92 % del IC 95 %) (40).

Se disponen actualmente de los resultados actualizados en febrero de 2020, con un seguimiento total de 8,7 años y con un seguimiento de 5 años o más en el 91,9 % de las pacientes (41). Las pacientes con bajo riesgo clínico y genómico (n = 2745) con terapia endocrina exclusiva mantuvieron excelentes tasas de supervivencia a 5 y 8 años; mientras que las pacientes con alto riesgo clínico y genómico (n = 1806) que recibieron terapia combinada mantuvieron las peores tasas de supervivencia a 5 y 8 años.

Por otro lado, se disponen de los resultados en pacientes de alto riesgo clínico pero bajo riesgo genómico. En este subgrupo el beneficio de la quimioterapia no está justificado y se mantiene el límite de no inferioridad del IC 95 % en el objetivo principal de supervivencia libre de recaída a distancia a 5 años (IC del 95 %: 93,1-96,6). Además el beneficio absoluto a 5 años se reduce de 1,5 % a 0,9 % (SE 1,1, 95 % CI -1,4 a 3,1) y sigue siendo pequeño a los 8 años, con un beneficio absoluto de 2,6 % (SE 1,6, 95 % CI 0,5 a 5,7).

Sin embargo, en el análisis exploratorio actualizado en pacientes con alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico destaca el diferente beneficio observado de la quimioterapia en función de la edad de las pacientes (menores de 50 años de edad frente a mayores de 50 años). Así, se determina que en mujeres mayores (> 50 años), no se observó ningún beneficio de la quimioterapia en supervivencia libre recaída a distancia a 8 años: 90,2 % (IC 95 % 86,8-92,7) con quimioterapia (n = 441) frente a 90,0 % (86,6-92,6) sin quimioterapia (n = 453); diferencia absoluta del 2 %, SE 2,1, IC del 95 %: -4,0 a 4,4; HR 0,82 (95 % CI 0,55-1,24). Por otro lado, en mujeres menores 50 años la administración de quimioterapia sí pareció mejorar la supervivencia libre de recaída a distancia con una diferencia absoluta del 5 % (SE 2,8, 95 % CI -0,5 a 10,4), siendo del 93,6 % (95 % CI 89,33-96,33) en pacientes con quimioterapia (n = 235) frente al 88,6 % (83,5-92,3) en pacientes sin quimioterapia (n = 229); HR 0,54 (IC 95 % 0,30-0,98).

## CONCLUSIÓN

El uso de las plataformas genómicas ha revolucionado el tratamiento adyuvante del cáncer de mama luminal HER2 negativo estadio localizado. Su validación mediante estudios prospectivos ha permitido la omisión de la quimioterapia en un gran número de pacientes, con datos

actualizados y a largo plazo de supervivencia libre de recaída de enfermedad invasiva y/o a distancia que apoyan esta estrategia terapéutica de una forma segura y eficaz.

Es de especial interés la población de pacientes menores de 50 años dados los resultados observados en los estudios comentados anteriormente, en los que se determina un beneficio superior de la quimioterapia respecto al observado en la población de pacientes mayores de 50 años y en la población global de los mismos. Si bien este beneficio podría ser explicado por la supresión ovárica inducida por la quimioterapia, no se dispone de evidencia suficiente para aclarar esta hipótesis. Además cabe destacar que el uso de estrategias dirigidas a la supresión ovárica en el grupo control de terapia endocrina exclusiva en estas pacientes no supera el 20 % lo que limita aún más la evidencia en este sentido.

En estas pacientes se deberá tener en cuenta además el riesgo clínico individual, principalmente la presencia o no de afectación ganglionar. En pacientes menores de 50 años sin afectación ganglionar el uso de una plataforma genómica puede aportar información útil y modificar la actitud terapéutica en un gran número de pacientes, si bien su uso está más limitado y no parece aportar información relevante en aquellas pacientes con afectación ganglionar al diagnóstico dado el beneficio generalizado de la quimioterapia en estas pacientes independientemente de la carga de afectación axilar y del riesgo genómico.

*Conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.*

### CORRESPONDENCIA:

Alicia de Luna Aguilar  
Unidad de Mama  
Hospital Clínico San Carlos  
Paseo Profesor Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid  
e-mail: alicia.delunaaguilar@gmail.com

## BIBLIOGRAFÍA

1. Márquez-Rodas I, Pollán M, Escudero MJ, et al. Frequency of breast cancer with hereditary risk features in Spain: Analysis from GEICAM "El Álamo III" retrospective study. *PLoS One* 2017;12(10):e0184181.
2. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(5):dju055.
3. Dowsett M, Goldhirsch A, Hayes DF, et al. International web-based consultation on priorities for translational breast cancer research. *Breast Cancer Res* 2007;9:R81.
4. Azim HA Jr, de Azambuja E, Colozza M, et al. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol* 2011;22: 1939-47.
5. Ferreira AR, Di Meglio A, Pistilli B, et al. Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors: a prospective patient-reported outcomes analysis. *Ann Oncol* 2019;30:1784-95.

6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
7. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. *Breast* 2009;18(Suppl 3):S122-30.
8. Krop I, Ismaila N, Stearns V. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Focused Update Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2017;13(11):763-6.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.
10. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, et al. SOFT and TEXT Investigators and International Breast Cancer Study Group. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *J Clin Oncol* 2020;38(12):1293-303.
11. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):122-37.
12. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. *Hum Reprod* 2006;21(2):545-53.
13. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319-29.
14. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:122-37.
15. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies — improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26:1533-46.
16. Dowsett M, Turner N. Estimating risk of recurrence for early breast cancer: Integrating clinical and genomic risk. *J Clin Oncol* 2019;37:689-92.
17. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320(8):479-84.
18. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(27):2817-26.
19. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(22):1673-82.
20. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(23):3726-34.
21. Sestak I, Martin M, Dubsky P, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176(2):377-86.
22. Gnani M, Filipits M, Greil R, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 2014;25(2):339-45.
23. Nitz U, Gluz O, Christgen M, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(3):573-83.
24. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26(5):721-8.
25. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):111-21.
26. Krop I, Ismaila N, Andre F, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2017;35:2838-47.
27. Geyer CE Jr, Tang G, Mamounas EP, et al. 21-Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2018;4:37.
28. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(3):367-74.
29. Kalinsky K, Barlow W, Meric-Bernstam F, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative breast cancer with recurrence score (RS) of 25 or less: SWOG S1007. Presented at the virtual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-11, 2020 Abstract GS3-00.
30. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, Jr., et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:2053-65.
31. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:717-29.
32. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:540-51.
33. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(25):1999-2009.
34. Buyse M, Loi S, van't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(17):1183-92.
35. Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in nodenegative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117(3):483-95.
36. Mook S, Schmidt MK, Viale G, et al. The 70-gene prognostic signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:295-302.
37. Delaloge S, Piccart M, Rutgers E, et al. Standard anthracycline based versus docetaxel-capecitabine in early high clinical and/or genomic risk breast cancer in the EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT phase III trial. *J Clin Oncol* 2020;38:1186-97.
38. Jacob L, Witteveen A, Beumer I, et al. Controlling technical variation amongst 6693 patient microarrays of the randomized MINDACT trial. *Commun Biol* 2020;3:397.
39. Chen E, Tong KB, Malin JL. Cost-effectiveness of 70-gene MammaPrint signature in node-negative breast cancer. *Am J Manag Care* 2010;16(12):e333-42.
40. Cardoso F, Piccart-Gebhart MJ, Rutgers EJ, et al. Standard anthracycline based vs. docetaxel-capecitabine in early breast cancer: Results from the chemotherapy randomization (R-C) of EORTC 10041/ BIG 3-04 MINDACT phase III trial. *J Clin Oncol* 2017;35(15 Suppl):516.
41. Piccart M, van't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021;22(4):476-88. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00007-3